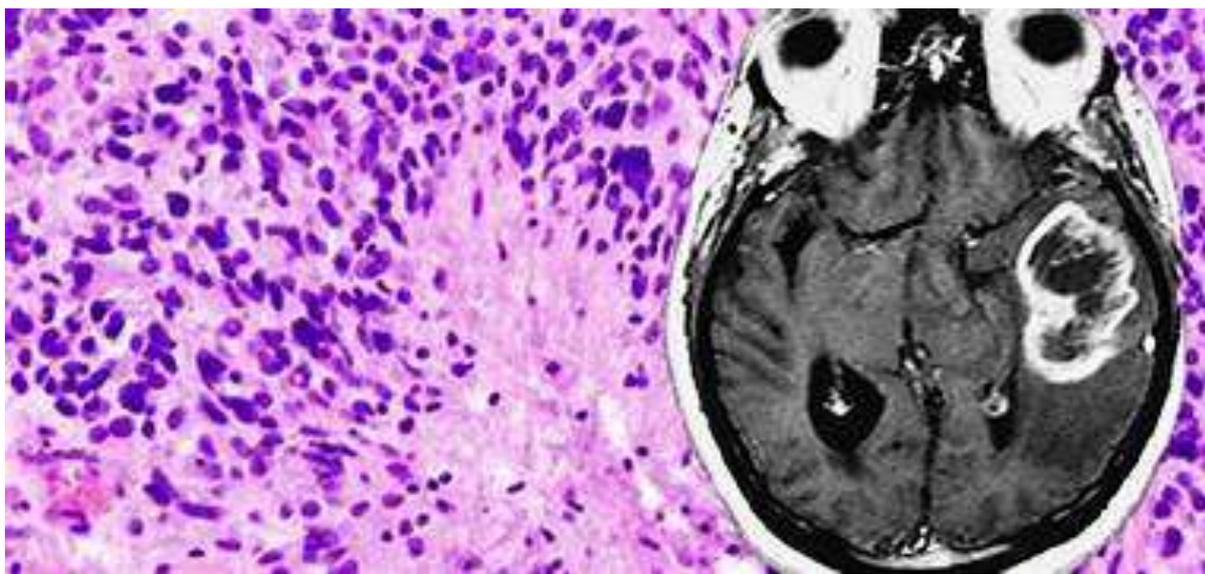


28. Ottobre

## Un antipsicotico, la trifluoperazina, potenzia l'uccisione delle cellule del glioblastoma multiforme resistenti alla chemioradioterapia

*Dopo l'operazione chiesi di vederlo.  
A colpo d'occhio sembrava una pallina di marmo,  
innocua, quasi graziosa.  
Dopo alcuni giorni lo esaminai al microscopio,  
e mi resi conto di che cosa fosse capace riproducendosi.  
Capii che avevo un nemico dentro di me:  
un alieno, che ha invaso il mio corpo per distruggerlo.  
Ora abbiamo un rapporto di guerra:  
lui vuole ammazzarmi, io voglio ammazzare lui.*  
Oriana Fallaci

I tumori al cervello uccidono più bambini e adulti sotto i 40 anni di qualsiasi altro cancro. Il tumore maligno primario più comune del sistema nervoso centrale (SNC), il glioblastoma (GBM), non ha cura.



I tumori al cervello uccidono più bambini e adulti sotto i 40 anni di qualsiasi altro cancro . Tuttavia la maggior parte dei bambini con diagnosi di cancro che sono vivi cinque anni dopo la diagnosi possono prevedere una sopravvivenza simile a quella dei bambini della popolazione generale. .

*Youlden DR et al . Conditional survival estimates for childhood cancer in Australia, 2002-2011: A population-based study. Cancer Epidemiol. 2015 Jun;39(3):394-400.*

L'attuale standard di cura per il GBM è la resezione chirurgica massima, seguita da radioterapia frazionata (25-30 × 2 Gy) con concomitante e successiva chemioterapia orale con temozolomide (TMZ) per 6 mesi

*Weller M et al. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. Nat Rev Clin Oncol. 2021 Mar;18(3):170-186.*

Tuttavia, nonostante questo trattamento aggressivo, i tumori GBM quasi invariabilmente recidivano e si rivelano fatali indicando che rimangono cellule maligne resistenti al trattamento. La

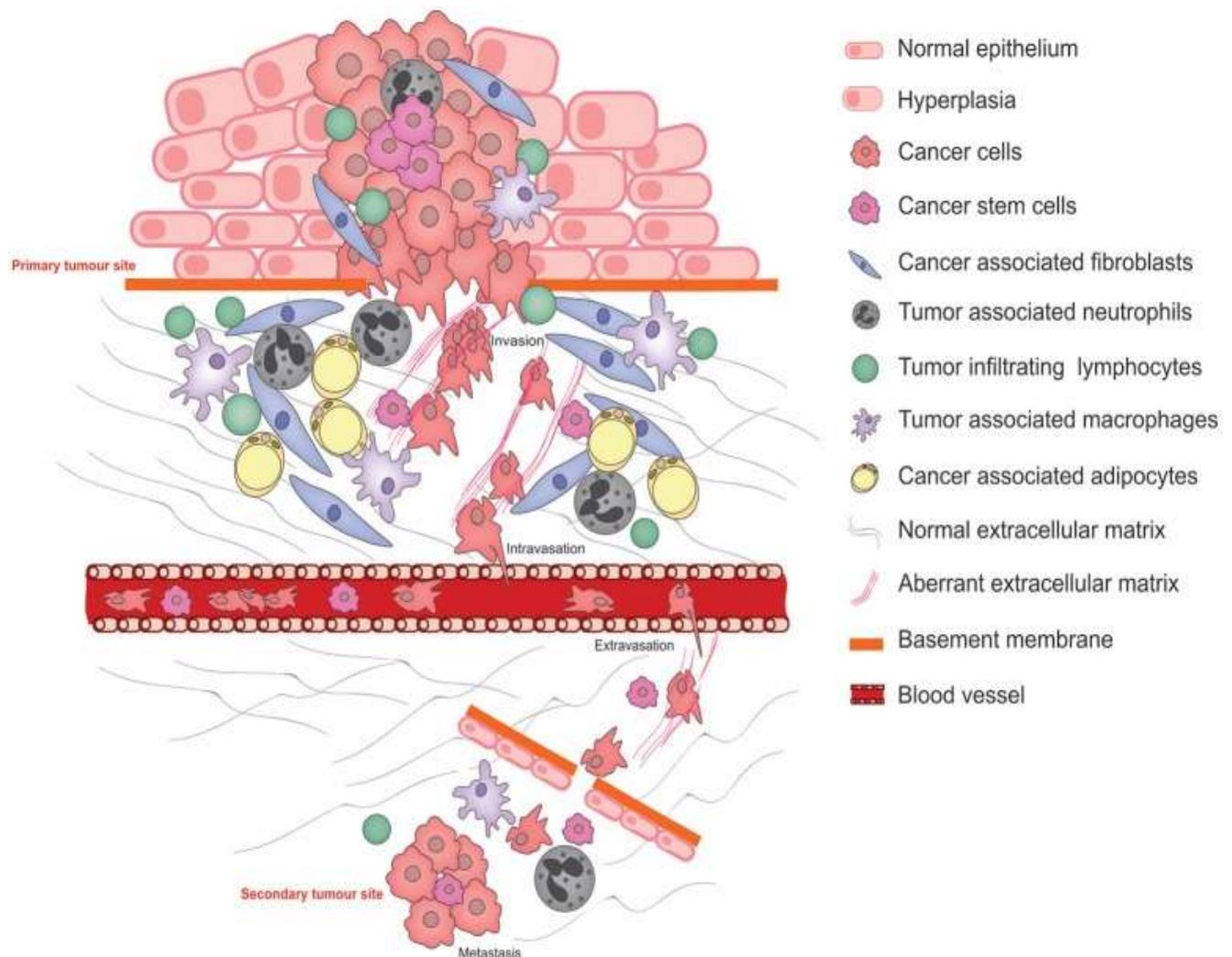
sopravvivenza mediana del GBM è <15 mesi e terapie alternative come le immunoterapie non hanno migliorato,ad oggi. questo risultato

**Sampson JH et al. Brain immunology and immunotherapy in brain tumours. Nat Rev Cancer. 2020 Jan;20(1):12-25.**

Pertanto, identificare le terapie che possono contribuire ad estendere il tasso di sopravvivenza del GBM è una delle principali esigenze insoddisfatte e sono necessari modelli preclinici più accurati per accelerare questo obiettivo traslazionale.

Le cellule tumorali nel sistema nervoso centrale sono spesso clinicamente resistenti alle terapie che sradicano i tumori in altre parti del corpo. Un precedente esame dell'effetto del sangue, del sistema vascolare linfatico, dei fattori di angiogenesi, delle citochine, delle cellule immunitarie e della matrice extracellulare sulle cellule tumorali nella nicchia tumorale GBM dimostra l'importante ruolo svolto dal microambiente nella progressione del cancro, nella plasticità e nella resistenza *al* trattamento

**Poltavets V et al. The Role of the Extracellular Matrix and Its Molecular and Cellular Regulators in Cancer Cell Plasticity. Front Oncol. 2018 Oct 9;8:431.**



Tuttavia, la base primaria del microambiente del sistema nervoso centrale è il liquido cerebrospinale (CSF) e il suo effetto sulla progressione del cancro e sulla resistenza al trattamento è poco compreso. Fisicamente, il liquido cerebrospinale fornisce galleggiabilità al cervello e,

biochimicamente, fornisce nutrimento alle cellule cerebrali e mantiene un ambiente neuronale interstiziale stabile

**Spector R et al. A balanced view of the cerebrospinal fluid composition and functions: Focus on adult humans. *Exp Neurol.* 2015 Nov;273:57-68.**

Il liquido cerebrospinale è prodotto dalle cellule endodiali del plesso corioideo nei ventricoli, che filtrano selettivamente i nutrienti e gli elettroliti dal plasma sanguigno. Inoltre, il liquido cerebrospinale è ricco di fattori trofici sintetizzati nel plesso corioideo, tra cui il fattore neurotrofico derivato dal cervello (BDNF), il fattore neurotrofico derivato dalla glia (GDNF), il fattore di crescita nervoso, il fattore di crescita dei fibroblasti (FGF), il fattore di crescita epiteliale (EGF), fattore di crescita trasformante- $\beta$ , fattore di crescita derivato dalle piastrine, fattore di crescita dell'insulina (IGF), fattore di crescita dell'endotelio vascolare e l'omeoproteina Otx2

*Il liquido cerebrospinale e lo spazio extracellulare del cervello attraverso le giunzioni comunicanti e la scarsità di dati che suggeriscono che i capillari cerebrali secernono un fluido simile al liquido cerebrospinale. Recentemente è stato dimostrato che il liquido cerebrospinale umano è in flusso dinamico con il battito cardiaco, la postura e soprattutto la respirazione. Funzionalmente, il liquido cerebrospinale fornisce galleggiabilità, nutrimento (ad esempio, vitamine) e rimozione dei prodotti di scarto endogeni per il cervello attraverso un flusso di massa nei sistemi venoso (villi aracnoidei e radici nervose) e linfatico (nasale) e attraverso sistemi di trasporto di riassorbimento mediati dai trasportatori nel cervello. CP. Il liquido cerebrospinale presenta anche molti composti esogeni alla CP per il metabolismo o la rimozione, ripulendo indirettamente lo spazio extracellulare del cervello (ad esempio, dagli xenobiotici come la penicillina). Il liquido cerebrospinale trasporta anche gli ormoni (ad esempio, la leptina) dal sangue tramite CP o sintetizzati in CP (ad esempio, IGF-2) al cervello. In sintesi, il CP/CSF, la terza circolazione, svolge molte funzioni paragonabili al rene, tra cui nutrire il cervello e contribuire a un ambiente interno stabile per il cervello. Questi compiti sono essenziali per il normale funzionamento del cervello adulto.*

**Lun MP et al. , Monuki ES, Lehtinen MK. Development and functions of the choroid plexus-cerebrospinal fluid system. *Nat Rev Neurosci.* 2015 Aug;16(8):445-57.**

La biochimica del liquido cerebrospinale è quindi diversa da quella del plasma e crea un ambiente extracellulare unico nel sistema nervoso centrale che non si trova in nessun'altra parte del corpo. La composizione del liquido cerebrospinale differisce anche dal terreno di coltura tissutale privo di siero definito utilizzato come gold standard negli studi preclinici sul GBM.

Questo terreno per glioma (GM) è stato progettato per supportare la crescita delle cellule staminali GBM che danno origine al tumore e imita il microambiente all'interno di una grande massa tumorale piuttosto che il microambiente del cervello umano infuso con CSF.

**Ledur PF et al Culture conditions defining glioblastoma cells behavior: what is the impact for novel discoveries? *Oncotarget.* 2017 Aug 11;8(40):69185-69197. doi: 10.18632/oncotarget.20193. PMID: 28978189; PMCID: PMC5620329.**



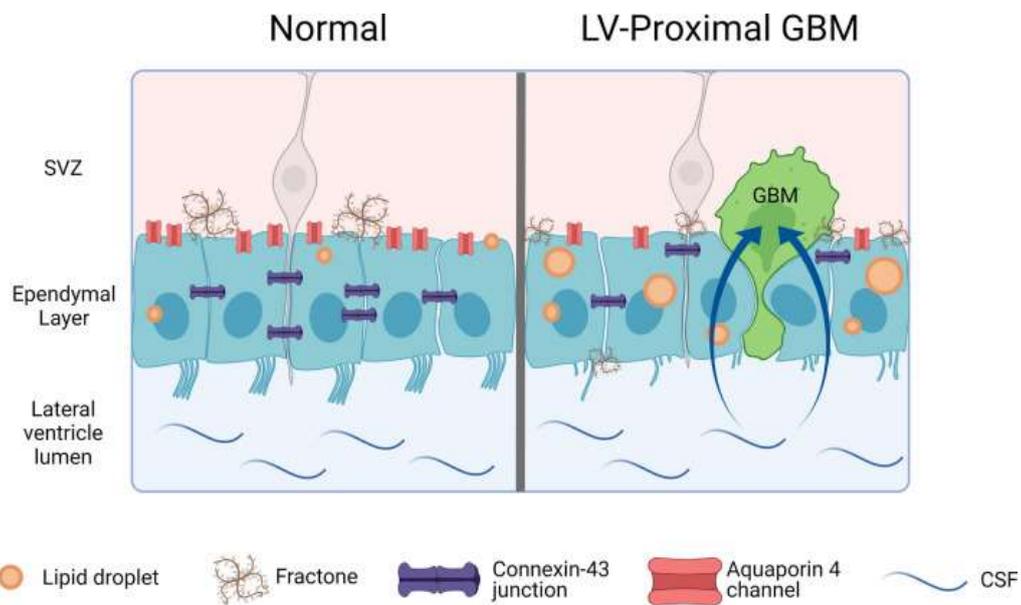
Il team del Department of Neurosurgery, Mayo Clinic Florida, diretto da **Hugo Guerrero-Cázares** nel report

*Norton ES et al.*

**Glioblastoma disrupts the ependymal wall and extracellular matrix structures of the subventricular zone.**

*Fluids Barriers CNS. 2022 Jul 11;19(1):58.*

Ha dimostrato che i tumori in contatto con il ventricolo laterale possono distruggere la parete ependimale e aumentare l'afflusso di liquido cerebrospinale verso il tumore



Allo stesso modo, dopo l'intervento neurochirurgico,



**Nader Sanai e Mitchel Berger** del *Department of Neurological Surgery, Barrow Neurological Institute, Phoenix, Arizona*

Hanno dimostrato che il vuoto lasciato al posto della massa tumorale si riempie naturalmente con il liquido cerebrospinale e le cellule GBM che non possono essere rimosse chirurgicamente ai margini della cavità di resezione vengono lavate con il liquido cerebrospinale

*La resezione chirurgica rimane il cardine del trattamento per i pazienti con glioma di qualsiasi grado. La resezione massima del tumore è fondamentale per ottenere il controllo della malattia a lungo termine; tuttavia, la relazione tra l'entità della resezione del glioma e l'effettivo beneficio clinico per il paziente si basa sull'equilibrio tra citoriduzione e morbidità neurologica. Per l'oncologo neurochirurgico, la logica clinica per intraprendere resezioni sempre più estese ha guadagnato terreno. Parallelamente, sono state sviluppate nuove tecniche e tecnologie chirurgiche che aiutano a migliorare i risultati dei pazienti. Negli ultimi dieci anni, i neurochirurghi hanno sfruttato metodi avanzati di imaging intraoperatorio, biomarcatori tumorali basati sulla fluorescenza e analisi mutazionali in tempo reale per massimizzare l'entità della resezione del tumore. Inoltre, gli approcci per ridurre al minimo il rischio di morbidità perioperatoria continuano a essere migliorati attraverso l'uso combinato di tecniche di mappatura della stimolazione, imaging del tratto corticospinale e ablazione termica stereotassica. Nel loro insieme, questi moderni principi dell'oncologia neurochirurgica hanno poca somiglianza con le strategie terapeutiche storiche per i pazienti con glioma e hanno modificato radicalmente l'approccio al trattamento dei pazienti con questi tumori cerebrali. In questo lavoro viene delineato lo stato dell'arte in oncologia chirurgica per glioblastoma*

**Sanai N, Berger MS. Surgical oncology for gliomas: the state of the art. Nat Rev Clin Oncol. 2018 Feb;15(2):112-125.**

I pazienti con tumori GBM situati in prossimità dei ventricoli pieni di liquido cerebrospinale hanno un tasso di sopravvivenza inferiore, suggerendo che l'esposizione al liquido cerebrospinale promuove la malignità delle cellule tumorali.

**Mistry AM et al Comparative Analysis of Subventricular Zone Glioblastoma Contact and Ventricular Entry During Resection in Predicting Dissemination, Hydrocephalus, and Survival. Neurosurgery. 2019 Nov 1;85(5):E924-E932.**

Tuttavia, i meccanismi alla base della plasticità cellulare indotta dal liquido cerebrospinale e se questa influenza l'efficacia del trattamento sono sconosciuti.

Il team del **South Australian Health and Medical Research Institute (SAHMRI), Laboratory for Human Neurophysiology and Genetics, Adelaide, SA, Australia**. coordinato da Brett Stringer ha pubblicato oggi (27 ottobre) su Science Advances il report

### **Human cerebrospinal fluid affects chemoradiotherapy sensitivities in tumor cells from patients with glioblastoma**

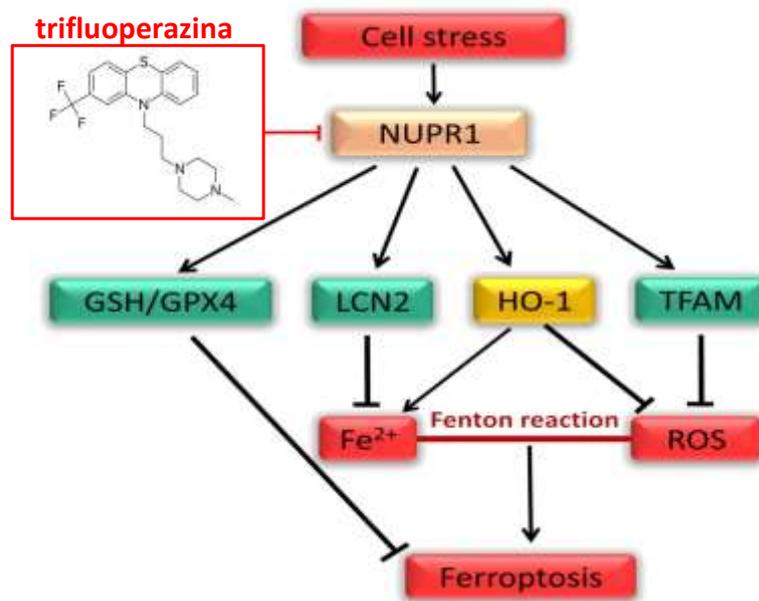
**ha testato l'ipotesi** che l'esposizione al liquido cerebrospinale modifichi il profilo molecolare delle cellule tumorali GBM e influenzi la sensibilità al trattamento.

E' stato esaminato nel dettaglio gli effetti del liquido cerebrospinale umano fresco sulle cellule tumorali GBM derivate da 25 pazienti.

Una breve esposizione (da 3 a 7 giorni) al liquido cerebrospinale umano può modificare l'identità molecolare delle singole cellule, proteggendole dalle chemioradioterapie standard.

Sono stati così identificati i diversi percorsi molecolari alla base della plasticità indotta dal liquido cerebrospinale.

Interferendo con uno di questi percorsi, la ferroptosi regolata da **NUPR1**, con un farmaco riproposto **trifluoperazina (TFP)** ha migliorato l'efficacia degli attuali trattamenti sulle cellule GBM esposte al liquido cerebrospinale.



Le stesse dosi efficaci in vitro non hanno avuto effetti collaterali duraturi sulla sopravvivenza e sull'elettrofisiologia dei neuroni e degli astrociti (AC) corticali e mesencefalici umani. I nostri risultati evidenziano l'influenza unica e precedentemente sconosciuta del liquido cerebrospinale sulle cellule GBM con un'ampia coorte di pazienti affetti da GBM e forniscono prove precliniche che la TFP può migliorare il trattamento del GBM.

### Dalla discussione: i punti salienti del lavoro

**Il liquido cerebrospinale** contribuisce in modo critico al microambiente dei tumori del sistema nervoso centrale durante la progressione del tumore e l'intervento chirurgico.

#### Dimostrazione della plasticità delle cellule GBM

utilizzando una raccolta di linee cellulari di GBM stabilite con tumori sottoposti a biopsia di 25 pazienti. Entro pochi giorni dall'esposizione al liquido cerebrospinale, abbiamo scoperto che le cellule GBM erano allungate, proliferavano a velocità più lente, uscivano dal ciclo cellulare nella fase quiescente G<sub>0</sub> e adottavano stati trascrizionali più simili a MES rispetto alle condizioni standard di coltura tissutale (GM).

#### GBM e Liquido cerebrospinale

L'esposizione delle cellule GBM al liquido cerebrospinale riduce l'efficacia della chemioradioterapia.

#### Il fattore di trascrizione NUPR1

I fenotipi delle cellule GBM indotte dal liquido cerebrospinale hanno aumentato la resistenza agli attuali trattamenti standard, alla TMZ e all'irradiazione. L'analisi scRNA-seq ha rivelato potenziali mediatori di questi effetti, incluso il fattore di trascrizione NUPR1, un inibitore della ferroptosi, la cui espressione era sovraregolata nelle cellule GBM nel liquido cerebrospinale e nei tumori di pazienti con esiti di sopravvivenza peggiori.

### Azione della trifluoperazina (TFP)

TFP inibitore NUPR1 ha ucciso le cellule GBM nel liquido cerebrospinale in modo più efficace rispetto ai trattamenti attualmente utilizzati (TMZ e irradiazione). Nonostante la neuromodulazione elettrofisiologica transitoria nei neuroni del mesencefalo umano sano contenenti cellule dopaminergiche. Le dosi chemio-efficaci di TFP non erano neurotossiche per i neuroni corticali e del mesencefalo umani sani e per gli AC in vitro.

### Meccanismo di azione del TMZ

TMZ e l'irradiazione uccidono le cellule tumorali causando danni al DNA, riparazione inadeguata del DNA, arresto del ciclo cellulare, apoptosi, autofagia e necrosi

### Significato della ferroptosi

TMZ e l'irradiazione inducono ferroptosi, una forma di morte cellulare innescata da un'alterata omeostasi redox, sovraccarico di ferro e aumento della perossidazione lipidica. La ferroptosi indotta da TMZ è stata associata ad un aumento dell'assorbimento di ferro legato ad una maggiore espressione del trasportatore di metalli bivalenti 1, all'accumulo di specie reattive dell'ossigeno che accompagna la perdita di glutatione e al ridotto metabolismo dei perossidi lipidici associati alla ridotta espressione di glutatione perossidasi 4 (GPX4) (61). Allo stesso modo, l'irradiazione induce specie reattive dell'ossigeno e l'espressione di ACSL4, un enzima del metabolismo lipidico, con conseguente elevata perossidazione lipidica e ferroptosi. L'irradiazione induce anche l'espressione degli inibitori della ferroptosi, come SLC7A11 e GPX4, come risposta adattativa

### Ferroptosi e NUPR1

NUPR1 è un piccolo fattore di trascrizione e un regolatore principale delle risposte adattative che inducono ferroptosi. L'induzione dell'espressione di LCN2 mediata da NUPR1 inibisce la morte delle cellule ferroptotiche riducendo l'accumulo di ferro e il conseguente danno ossidativo. Abbiamo scoperto che il liquido cerebrospinale aumentava l'espressione del gene *NUPR1* nelle cellule GBM, che ha dimostrato di ridurre la ferroptosi da TMZ e dall'irradiazione

### Gli studi preclinici sull'uomo in vitro

Sono stati condotti quasi esclusivamente in terreno per glioma. Questo è integrato con una concentrazione relativamente elevata di EGF e FGF2 per supportare la crescita delle cellule staminali del glioma, ma può comportare un tasso di proliferazione delle cellule tumorali che causa una sensibilità artificialmente elevata sia a TMZ che all'irradiazione.

### Testare le chemioterapie su cellule umane accelera la traduzione.

Tuttavia, determinare le dosi chemioterapeutiche efficaci sulle cellule tumorali dei pazienti in vitro e clinicamente rilevanti è impegnativo. È anche relativamente facile trovare dosi di farmaci che uccidono le cellule tumorali, ma è più difficile confermarne la sicurezza per le cellule sane. Dimostriamo che le colture neuronali di cellule staminali pluripotenti indotte dall'uomo possono essere utilizzate con test bioelettronici e imaging ad alto contenuto per confermare che le dosi chemio-efficaci sono sicure per il tessuto cerebrale circostante sano.

### La dose ottimale di TFP

La dose ottimale di TFP che bilancia la massima efficacia e gli effetti collaterali neurologici minimi intorno a 5-10 μM in vitro se utilizzato solo per 24 ore. Saranno necessari aggiustamenti della dose, in caso di somministrazione sistemica. Le conoscenze cliniche esistenti derivanti da farmaci riproposti come la TFP per pazienti neuropsichiatrici non affetti da GBM possono guidare

l'aggiustamento dei regimi farmacologici in vivo, per raggiungere concentrazioni nel cervello in vivo (o misurate in punture di liquido cerebrospinale) equivalenti ai livelli ottimali determinati nei nostri test preclinici.

**In sintesi**, nei tumori eterogenei come il GBM, gli studi in vitro che utilizzano ampi pannelli di linee cellulari rappresentative mantenute in condizioni di coltura rilevanti dal punto di vista traslazionale porteranno probabilmente a conoscenze biologiche più affidabili.

**Il microambiente tumorale** ha un'influenza importante sul fenotipo delle cellule tumorali, in particolare sulla generazione di eterogeneità e sulla conseguente diversità delle risposte cliniche. Il sistema nervoso centrale fornisce un microambiente unico per i tumori e il liquido cerebrospinale è un componente chiave.

**L'inibizione del regolatore trascrizionale NUPR1** può migliorare l'efficacia delle attuali chemioradioterapie per il GBM in un microambiente neuronale.

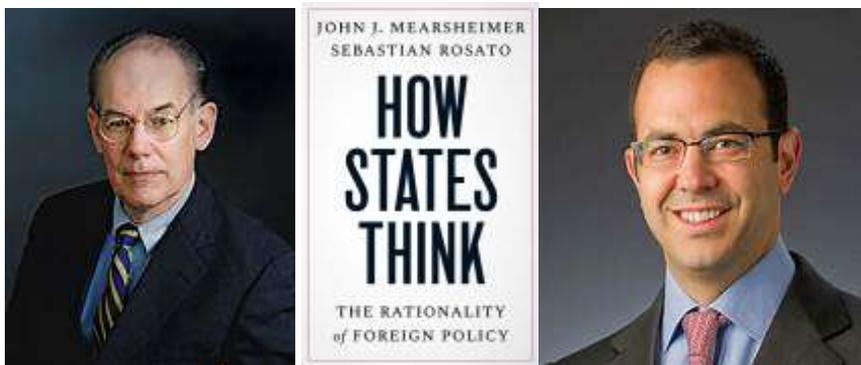
**La trifluoroperazina** come un farmaco inibitore riproposto facilmente traducibile di NUPR1, evidenzia un percorso clinico che potrebbe migliorare il trattamento di questo cancro attualmente incurabile.

# Perché i leader intelligenti fanno cose stupide

Le influenze psicologiche nelle decisioni politiche

Per molti osservatori, la decisione della Russia di invadere l'Ucraina è stata, ovviamente, irrazionale. L'Ucraina è il paese più grande d'Europa e il presidente russo Vladimir Putin era a corto sia di buone truppe che di armi di qualità. Nessun altro stato (a parte la Bielorussia) era favorevole all'idea che Mosca dovesse controllare Kiev, e gli Stati Uniti avevano scoperto i piani di invasione di Putin e poi li avevano diffusi all'intero pianeta. La maggior parte delle più grandi economie del mondo hanno minacciato di colpire la Russia con sanzioni se avesse continuato con il suo attacco, e i paesi della NATO hanno chiarito che avrebbero armato Kiev.

Ma per i politologi **John Mearsheimer** e **Sebastian Rosato** la decisione di Putin ha ancora senso.



Nel loro nuovo libro, **How States Think: The Rationality of Foreign Policy**, sostengono che Putin e i suoi consiglieri “pensavano in termini di semplice teoria dell’equilibrio di potere”, vedendo l’Ucraina come un baluardo contro la NATO e la possibile adesione di Kiev all’organizzazione. come una “linea rossa”. Mantenere l’Ucraina nella rubrica russa, scrivono gli autori, era una “questione di vita o di morte” per il Cremlino. Se la Russia perderà la guerra in Ucraina o se Putin perderà il potere a causa del conflitto, sostengono gli autori, non sarà quindi perché l’invasione fosse irrazionale. Sarà, invece, il risultato dell’incompetenza militare della Russia e degli sforzi della NATO per aiutare l’Ucraina a bilanciarsi con la Russia.

La lettura di **How States Think: The Rationality of Foreign Policy** è una lettura avvincente ed istruttiva per capire come pensano i leader, quali pregiudizi hanno e come queste caratteristiche influenzano il processo decisionale.

La psicologia ha un enorme effetto sul comportamento dei leader sulla scena internazionale. I leader spesso si affidano all’euristica per fare delle scelte, soprattutto durante le crisi. Le convinzioni dei leader, le loro personalità e le impressioni che hanno sui loro pari influenzano il modo in cui vedono il mondo. E i loro sentimenti determinano il modo in cui affrontano diversi problemi e situazioni.

Ad esempio la fissazione emotiva di Putin nel controllare l’Ucraina, ad esempio, è spesso citata come la ragione per cui ha invaso il paese.

Il libro di **Mearsheimer e Rosato** spiega perché gli accademici faticano a determinare quali decisioni possano essere considerate razionali.

La lettura è travolgente. In *How States Think*, Mearsheimer e Rosato esaminano le scelte collettive dei policy maker dalla Prima Guerra Mondiale ad oggi. Rivisitano le principali scelte del passato che sono state spesso considerate prive di senso e sostengono che fossero, in realtà, abbastanza razionali. Anche la disastrosa invasione dell'Unione Sovietica da parte della Germania nel 1941 e l'attacco del Giappone a Pearl Harbor nello stesso anno vengono citati come decisioni razionali, fino agli accadimenti degli ultimi giorni.

Israele, ad esempio, disponeva di servizi segreti umani che segnalavano che gli stati arabi stavano progettando di attaccarlo nel 1973. Ma il governo israeliano ha creduto che i suoi vicini non fossero così stupidi da invadere senza superiorità aerea. Ha ignorato le prove ed è stato quindi colto di sorpresa quando l'Egitto ha attaccato.

il libro di *Mearsheimer e Rosato* ha un valore importante non solo per studiosi e politici ma anche e soprattutto per quanti devono prendere decisioni nel loro lavoro senza farsi condizionare e/o travolgere dal potere occulto della propria psicologia.

In conclusione *How States Think* dimostra che i leader si affidano a teorie, credibili e non, per aiutarli a prendere decisioni.

**Domani 29 ottobre**

**Non solo lacrime d'amore....**

**le ipotesi della "nonna" e del "conflitto riproduttivo"**